引用本文：蔡铭伦, 李晓晖, 高辉. 多功能止血水凝胶研究进展 [J]. 离子交换与吸附, 2025, 41(2): 103-113.
Citation: CAI Ming-lun, LI Xiao-hui, GAO Hui. Research Progress in Multifunctional Hemostatic Hydrogels [J]. Ion Exchange and Adsorption, 2025, 41(2): 103-113.

·综述·

文章编号：1001-5493(2025)02-0103-11 DOI: 10.16026/j.cnki.iea.2025020103

多功能止血水凝胶研究进展*

蔡铭伦, 李晓晖**, 高辉**

(天津工业大学材料科学与工程学院, 天津市中空纤维膜材料与膜过程重点实验室, 省部共建分离膜与膜过程国家重点实验室, 天津 300387)

摘 要：严重创伤后的大量失血是可预防性死亡的主要原因。随着医学技术的不断进步，现代止血方法已变得更加先进和多样化。止血水凝胶作为一种新型聚合物止血材料，能有效控制出血。相较于传统按压止血方式以及医用纱布绷带等止血材料，止血水凝胶的核心特性在于其高黏附性能迅速吸收血液并紧密密封伤口，从而快速止血，为组织修复创造有利条件。止血水凝胶还展现出了良好的生物相容性，在生物医学领域具有极高的应用价值。文章首先介绍了止血水凝胶的止血机制，然后详细阐述了其分类和制备方法，并进一步总结了其多功能特性的研究进展，最后提出了止血水凝胶面临的一些问题与挑战，展望了其未来的发展方向。

关键词：止血水凝胶，止血机制，制备方法，多功能特性

中图分类号：O648.17 **文献标志码：**A

1 前 言

近年来，严重创伤已成为全球公共卫生领域的一大挑战，创伤后的出血管理不断考验着全球各地的医疗保健系统。据全球疾病、伤害和风险因素负担研究的估计，每年因创伤导致的死亡人数高达总死亡人数的8%[1-2]。若未进行及时且恰当的诊断和处理，创伤后出血及其相关并发症将成为死亡的主要原因[3-5]。

传统的止血方法应用广泛，但存在明显的缺陷。例如，医用纱布和止血绷带虽能暂时控制出血，但纱布通过压迫伤口血管来止血，可能导致血液吸收过多，增加失血风险；而止血绷带虽能阻断血流，但长时间使用可能对周围组织造成严重损伤，甚至导致肢体坏死[6-8]。此外，这些材料无法自然降解，需在止血后完全取出，增加了二次损伤的风险，同时延缓了伤口愈合过程，给患者带来诸多不适[9-10]。为解决这些问题，医学界迫切需要更有效、更先进的止血技术。在这一背景下，聚合物止血材料[11]，特别是可生物降解的水凝胶[12-14]，为临床止血问题提供了新的解决方案。水凝胶因优异的生物相容性[15-17]、足够的力学强度[18-20]、强大的吸水能力[21-23]和多功能性，成为理想的止血材料。它不仅能迅速与出血部位相互作用，形成保护性黏附屏障以密封伤口[24-26]，还具备多种功能化特性，有助于促进创伤恢复。

本文首先介绍了水凝胶材料的止血机制；随后深入探讨了不同止血水凝胶材料的设计和制备技术，如图1所示，止血水凝胶材料可分为水凝胶贴片、可注射水凝胶、凝胶止血海绵和凝胶止血粉；进一步列举了止血水凝胶材料的

* **收稿日期：**2024-06-05
基金项目：国家自然科学基金项目 (基金号 U20A20260 和 22075209); 天津市自然科学基金重点项目 (基金号 22JCZDJC00570).
作者简介：蔡铭伦 (1999—), 硕士研究生.
****通信作者：**李晓晖, E-mail: lixiaohui@tiangong.edu.cn; 高辉, E-mail:huigao@tiangong.edu.cn.

功能化应用进展，包括止血水凝胶的抗菌性、抗炎性和促伤口愈合功能；最后探讨了止血水凝胶当前面临的挑战，并展望其未来的发展方向，以期为医学领域止血技术的进步提供参考。

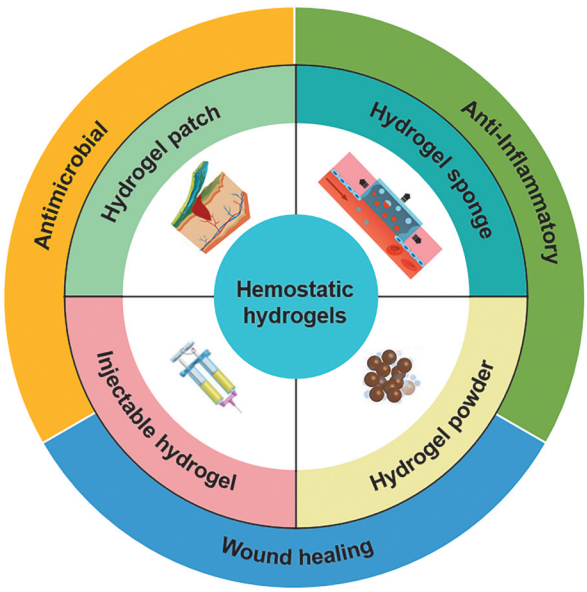


图1 止血水凝胶材料的分类与多功能应用.

Figure 1 Classification and multifunctional applications of hemostatic hydrogel materials.

2 水凝胶止血机制

当血液从体内流出时，通过一系列特定的措施和技术阻断血液的流动，这一过程被称为止血。当血管遭受损伤时，其局部会迅速作出反应，立即收缩以减少血液流失。在这一过程中，受损的血管暴露出内皮下组织，从而触发了血小板的黏附与聚集机制。受损的红细胞与局部凝血过程中释放的凝血酶共同作用，极大地增强了血小板的聚集效果，最终形成了血小板血栓，完成了初步止血，即一期止血[27]。同时，凝血级联反应被激活，各种凝血因子之间相互作用，促使血管局部血液迅速固化，将血浆中的可溶性纤维蛋白原转化为不溶性的纤维蛋白，并交织成网，以此加固血栓结构，从而实现了二期止血[28]，确保了受损血管的及时修复。止血方法主要包括物理止血和生化止血[29]。其中，物理止血的作用机理核心在于构建一道有效的屏障，该屏障能迅速阻断血液流动，进而在材料表面迅速形成一个凝结点[30]。生化止血主要通过凝血酶高效地将纤维蛋白原转化为纤维蛋白凝块[31]，从而实现止血。止血水凝胶材料也能利用其特有的优势实现物理或生化止血。首先，一些止血水凝胶材料能凭借其卓越的强黏附性紧密贴合并有效密封伤口，实现物理止血，从而迅速阻断血液流失，并进一步加速止血进程。黏附主要是因为水凝胶中的活性基团与天然组织中蛋白质的氨基之间发生了反应[32]，这一特性使得止血水凝胶材料在医疗急救和创伤处理中展现出良好的效果和极高的实用性。不仅如此，止血水凝胶材料还具备卓越的力学性能，以确保其拥有强大的内聚能[33]，进而保证材料本身在面对各种外部压力或冲击时不会轻易受损。这种材料的黏附性与内聚能相辅相成，使得其能稳定而有效地黏附于伤口表面，从而实现理想的止血效果。同时，凝胶止血海绵等部分止血水凝胶材料展现出了强大的吸血能力[34]，它们内部独特的微孔结构赋予了这些材料良好的血液吸收性能，能迅速且大量地吸收血液。更重要的是，这些微孔结构还能有效聚集红细胞和血小板，浓缩凝血因子，从而促进凝血[35]，达到生化止血的目的。此外，还有多种不同的止血水凝胶材料通过模仿止血过程中涉及的天然因素来加速凝血。

3 止血水凝胶分类及制备方法

3.1 水凝胶贴片

现有的生物黏合剂面临多方面显著挑战，包括血液不相容性、在潮湿表面黏附能力不足、力学性能较弱，以及在实际应用中操作具有复杂性等[36]。水凝胶贴片则能有效密封伤口，实现快速止血。水凝胶贴片的制备一般采用自由基聚合的方法，通过交联固化技术构建出稳定的三维网状结构。随后，为确保其长期保存的稳定性和有效性，可进行干燥处理，去除多余的水分。最后，将其密封储存，以便未来需要时能随时取出使用[37]。

Zheng等[38]设计了一种即用型止血水凝胶贴片 (APTF)，该贴片具有超强的力学性能和抗疲劳性，轻轻按压几秒便可与湿组织牢固黏附，且具有适应生理功能的变形能力，以及有效止血的能力。如图2(a) 所示，APTF水凝胶贴片是通过微调一系列分子相互作用和交联机制形成的，包括N-羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 偶联的海藻

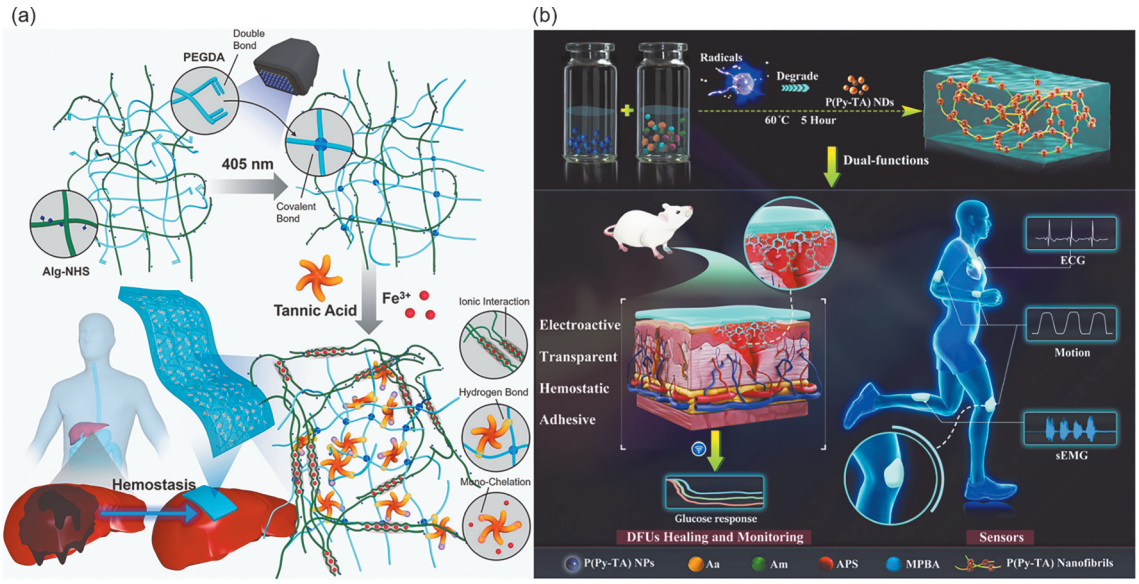


图 2　(a) APTF 水凝胶的合成示意图[38]; (b) P(Py-TA)/CHA 水凝胶贴片的合成步骤及其在糖尿病足溃疡愈合与血糖监测中的应用和在表皮传感器方面的潜在应用[39].

Figure 2　(a) Schematically illustrated synthesis of APTF hydrogel [38]; (b) The synthesis procedures of P(Py-TA)/CHA hydrogel patch and its applications in healing and glucose monitoring of DFUs,and the potential application in epidermal sensor[39].

酸盐 (Alg-NHS)、聚乙二醇二丙烯酸酯 (PEGDA)、单宁酸 (TA) 和三价铁离子 (Fe^{3+})。PEGDA 的共价交联网络形成了水凝胶的主要骨架，PEGDA 和 TA 之间的可逆氢键以及 Alg-NHS 和 Fe^{3+}之间的静电相互作用赋予了水凝胶高弹性和韧性。Alg-NHS 的化学偶联结合 TA 与组织间的氢键作用，使水凝胶表现出优异的黏附性。此外，APTF 水凝胶贴片在体内体外均表现出优异的生物相容性和良好的止血效果。Liu 等[39]制备了一种具备超高透明度、黏附性和止血性的导电水凝胶贴片 (P(Py-TA)/CHA)，该贴片是通过将原位形成的聚单宁酸 (PTA) 掺杂聚吡咯 (PPy) 纳米纤维，并由丙烯酰胺 (AM)、丙烯酸腺嘌呤 (Aa) 和 (3-甲基丙烯酰胺苯基) 硼酸 (MPBA) 的聚合一步法制备的。如图 2(b) 所示，P(Py-TA)/CHA 水凝胶贴片能凭借其独特的黏附机制 (如氢键、金属络合以及疏水相互作用等)，牢固地黏附于各种基材表面。首先，具有多酚羟基结构的 PTA 通过有效激活外源性凝血系统，诱导血小板黏附，促进血细胞聚集，从而减少失血。其次，Aa 提供的良好附着力能使水凝胶贴片很好地密封伤口，防止血液流出，达到快速止血的效果。此外，水凝胶贴片有效的止血作用能使创面尽快进入愈合阶段，从而促进胶原蛋白生成、血管生成和再上皮化。PPy 作为导电聚合物能促进细胞黏附和生长。同时，水凝胶具备优异的吸收能力，能有效吸收创面渗出液，提供湿润的环境，避免创面继发感染。综上所述，该贴片不仅具备实时监测伤口愈合状态的功能，而且能显著加速止血进程，有效预防伤口感染，并促进胶原沉积和血管生成，从而显著推动糖尿病足溃疡 (DFU) 的愈合进程。Sun 等[40]通过氢键等相互作用合成了一种具有两面不对称黏附的水凝胶贴片 (HGO-C)。HGO-C 水凝胶贴片是通过组装黏附层 (HGO) 和非黏附层 (CGC) 实现的，其融合了它们的不同功能。HGO 水凝胶层采用三羟甲基氨基甲烷 (Tris) 取代易氧化的邻苯二酚结构以增强黏附性，该黏附层是通过改性透明质酸 (HT) 和改性明胶 (GT) 与氧化葡聚糖 (ODEX) 之间的反应合成的。这种水凝胶富含氢键和醛基，通过氢键、静电相互作用和席夫碱反应与活性组织表面的基团结合，实现了有效的黏附。为减少不期望的组织黏附，他们通过加入抗黏附的 CGC 水凝胶层来设计 HGO-C 水凝胶。CGC 水凝胶层由壳聚糖 (CS)、明胶 (Gel) 和羧化纤维素纳米纤维水分散体溶液 (C-CNF) 组成，通过简单的 $CaCl_2$ 浸泡进行进一步改性，从而在其顶表面

获得抗黏附性能。HGO和CGC水凝胶层的结合形成了具有不对称黏附的HGO-C水凝胶贴片。大鼠肝出血实验模型明确显示了HGO-C水凝胶贴片的快速止血能力。

3.2 可注射水凝胶

传统的伤口敷料(如纱布、绷带)无法全面覆盖复杂伤口表面，止血效果有限。可注射水凝胶基于动态可逆交联，可形成独特的水凝胶网络，可通过注射器直接应用于伤口处，实现原位凝胶化。这类水凝胶可全面覆盖复杂伤口表面，利于有效止血。

Shi等[41]使用了一种可注射和降解的水凝胶密封剂来治疗不可压缩伤口的出血。如图3(a)所示，他们设计并合成了一种用硫酯键改性并以醛基封端的四臂聚乙二醇(PEG)交联剂，为调节水凝胶性能并将其用作止血密封剂，采用由聚乙烯亚胺(PEI)和己二酸二酰肼(ADH)组成的混合氨基组分与PEG交联剂的醛基组分发生席夫碱反应形成密封剂。该密封剂具有快速的原位凝胶化、良好的组织黏附性和较强的力学性能。硫酯部分允许密封剂在暴露于外源硫代硫酸盐溶液时通过硫醇硫酯交换反应按需降解。在大鼠股动脉穿刺和肝损伤模型中，水凝胶密封剂显示出良好的止血性能，即使后来去除了水凝胶也没有再出血。这归因于水凝胶中的PEG基组分显著促进了血液中蛋白质的絮凝作用，进而加速了血液凝固进程；同时，得益于硫醇硫酯交换反应，该水凝胶能在无需机械清创或手术切除的条件下实现可控降解。Kamedani等[42]受到细胞外基质(ECM)启发，如图3(b)所示，开发了一种由单醛改性透明质酸(HA-mCHO)和碳酰肼改性明胶(GL-CDH)组成的可注射水凝胶(HA/GL)。该水凝胶表现出较强的剪切变稀和自愈合性能，这主要是因为HA-mCHO和GL-CDH之间的席夫碱反应具有动态共价键。HA/GL水凝胶在小鼠腹膜中降解1周，显示出良好的生物相容性；在猪皮的搭接剪切试验中，HA/GL水凝胶通过醛基与组织表面形成黏附，显示出比商业纤维蛋白胶更高的黏附强度；在单管和双管注射器给药的小鼠肝出血模型中，在不使用凝血酶和纤维蛋白原的情况下，HA/GL水凝胶能将出血减少到纤维蛋白胶的水平。因此，HA/GL水凝胶在临床环境中具有良好的生物相容性和止血潜力。Li等[43]成功制备了一种基于苯基硼酸二醇酯键的单组分透明质酸水凝胶黏合剂(HA-3APBA)。其中，透明质酸(HA)作为一种天然高分子，因出色的生物相容性和促进伤口愈合的能力而广受青睐；3-氨基苯基硼酸(3APBA)在该水凝胶中充当了交联剂的角色，促进了水凝胶的形成，同时，其独特的化学结构作为生物细胞膜中糖基化合物的黏附位点，显著增强了水凝胶的黏附性。经流变学和压缩试验的验证，HA-3APBA水凝胶展现出卓越的自修复性能、出色的可注射性以及优异的抗压强度。这些

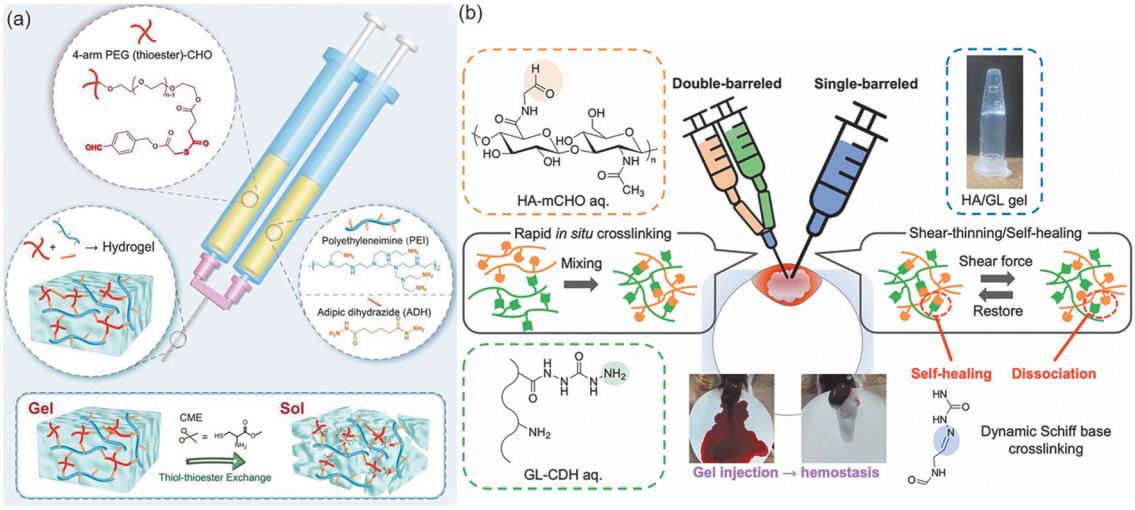


图3 (a) 水凝胶密封剂的形成与溶解[41]; (b) 具有剪切变稀特性的透明质酸/明胶(HA/GL)凝胶作为可注射止血剂,通过双筒和单筒注射器输送的示意图[42].

Figure 3 (a) The formation and dissolution of hydrogel sealant[41]; (b) Schematic illustration of shear-thinning HA/GL gels as an injectable hemostat delivered through double- and single-barreled syringes[42].

特性主要归因于硼酸酯键作为一种动态共价键的独特性质，能使水凝胶在多种应用场景下保持稳定性和功能性。在黏附实验中，水凝胶的黏附强度明显超越了商业纤维蛋白胶。体内实验进一步证明，HA-3APBA 水凝胶具有吸收伤口渗出物、止血和加速伤口闭合等优点。

3.3　凝胶止血海绵

止血海绵以其卓越的液体吸收性，在医疗领域发挥着重要作用。这种多孔结构的海绵广泛应用于外科、神经外科、牙科、耳鼻喉科和妇科等多个领域，不仅能用于阻止血液流失和闭合伤口表面 (如烧伤和营养性溃疡)，还能有效地从血液中吸收大量液体[44]。其多孔特性使得海绵能浓缩凝血因子、红细胞和血小板，极大地提升了凝血效率。凝胶止血海绵一般由交联后的水凝胶经冷冻干燥制成。

Fan 等[45]制备了一种由壳聚糖 (CS) 和纤维素 (Cel) 组成的复合海绵 (CS5/Cel5)，如图 4(a) 所示，并在实验中证明了其在止血和加快凝血过程方面的显著效果。对比纱布对照组在大鼠尾部截肢出血、大鼠肝损伤出血和大鼠股动脉创伤出血模型中产生的结果 (分别为 168、172 和 486 s)，该复合海绵分别仅需 29、20 和 34 s 即可实现有效止血。血液相容性和细胞毒性结果证明，复合海绵具有更好的生物相容性，是大出血快速止血的良好候选者。Yang 等[46]利用高效的硫醇-烯光点击反应，如图 4(b) 所示，成功将抗微生物肽 KR12 共价结合到基于淀粉的海绵(KR-Sps) 上，制备出具有抗菌和止血双重功能的材料。在大鼠肝损伤和股动脉出血模型中，KR-Sps 海绵的止血时间分别为 (25 ± 5) s 和 (95 ± 3) s，显著优于对照组 (195 ± 25) s 和 (300 ± 35) s 的止血时间。其止血机理在于，淀粉能迅速吸收液体并加速自然凝血级联，血小板有助于止血块的形成，红细

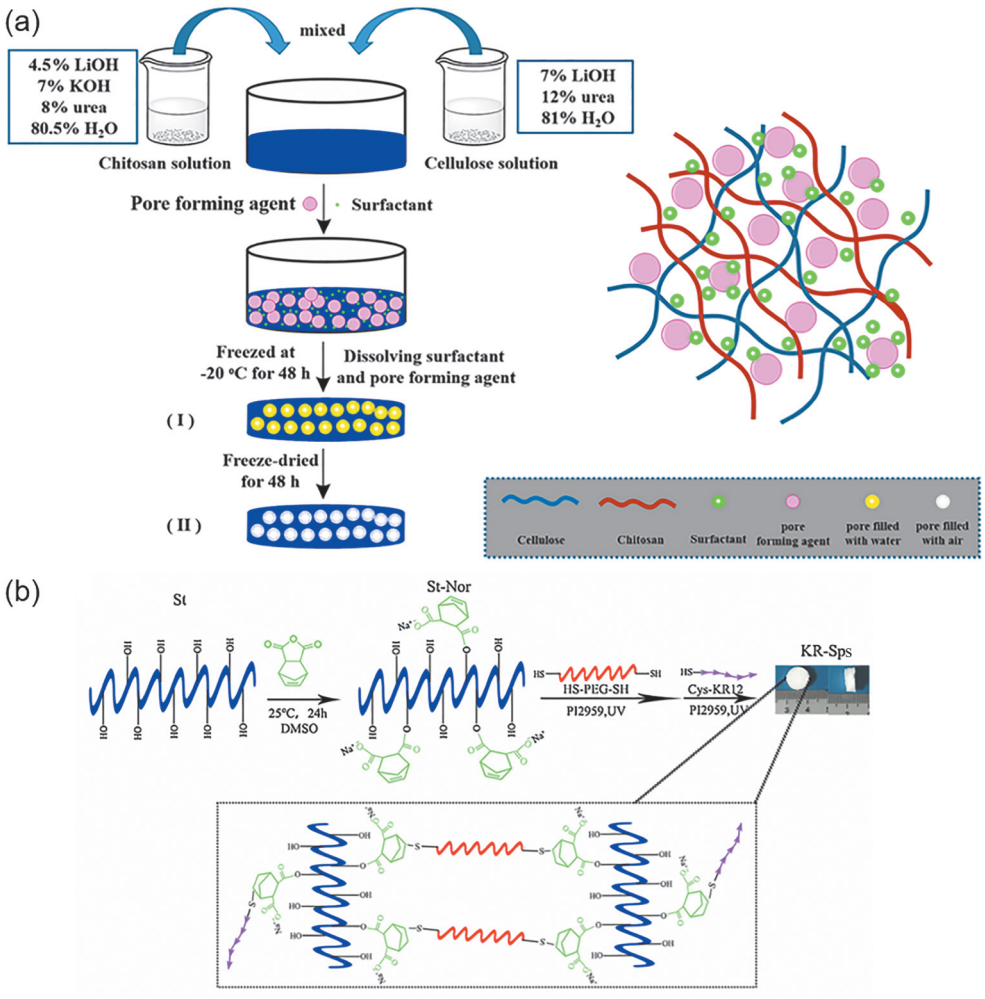


图 4　(a) 壳聚糖/纤维素海绵制备过程的示意图[45]; (b) KR-Sps 的合成[46].

Figure 4　(a) Schematic representation of the fabrication process of chitosan/cellulose sponge[45]; (b) Synthesis of KR-Sps[46].

胞则进一步促进了最终血栓的形成。这些研究成果不仅展示了KR-Sps海绵在止血领域的巨大潜力，也为未来的临床应用提供了有力支持。Liu等[47]用聚((2-二甲基氨基)-甲基丙烯酸乙酯)接枝葡聚糖(Dex-PDM)和透明质酸(HA)制备了一种基于多糖的止血多孔海绵(SHDQ)。为验证其在实际应用中的止血效果，研究团队在大鼠肝损伤出血模型中进行了体内止血性能的评估。诱导大鼠肝出血后，用镊子将预称重的海绵精准放置在出血部位，并在60 s对浸血海绵进行称重。这种SHDQ多糖止血多孔海绵能在短短1 min内成功止住肝出血，失血量仅为23.2 mg。这一成果充分展示了该多糖止血多孔海绵在体内环境下所具备的优异止血性能。

3.4 凝胶止血粉

在医疗领域，对形状不规则、不可按压的内脏以及高压动脉出血实现迅速且有效的止血，仍是当前面临的一项紧迫而关键的临床挑战。为解决这一问题，止血颗粒和粉末凭借其能应用于不同深度和形状出血伤口的灵活性，成为研究的热点。凝胶止血粉通常是通过将水凝胶进行冷冻干燥后，再将其研磨成均匀粉末而得到的。

Peng等[48]以聚乙烯亚胺(PEI)、聚丙烯酸(PAA)和季铵化壳聚糖(QCS)为材料制备了一种名为PEI/PAA/QCS的超快速自凝胶湿黏附粉末。如图5(a)所示，这种独特的止血材料和伤

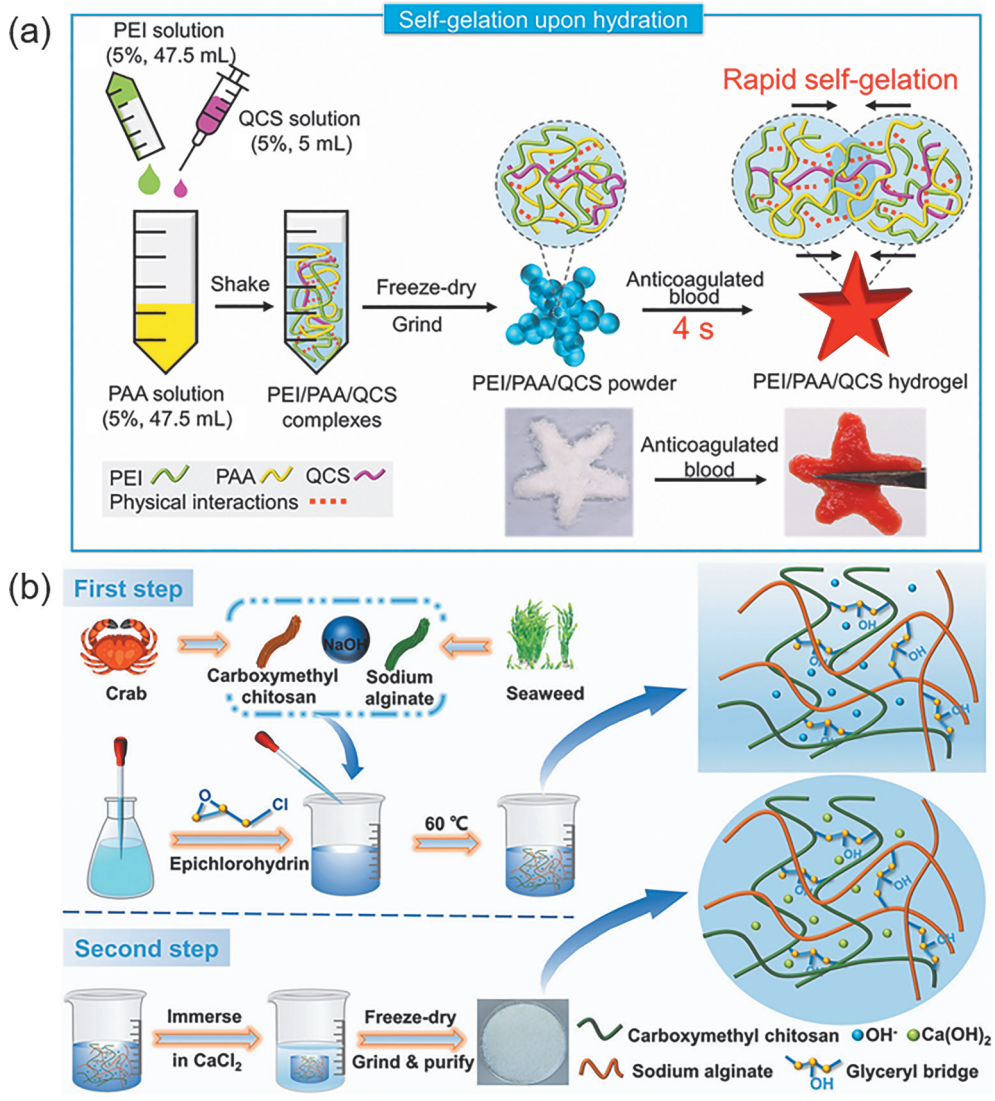


图5 (a) 聚乙烯亚胺/聚丙烯酸/季铵化壳聚糖(PEI/PAA/QCS)粉末及由该粉末制得的水凝胶的制备过程[48]; (b) 分2步制备多孔羧甲基壳聚糖/海藻酸钠/氢氧化钙(PCSCPs)粉末的示意图[49].

Figure 5 (a) Preparation of PEI/PAA/QCS powder and PEI/PAA/QCS powder-derived hydrogel[48]; (b) Schematic illustration for preparing the porous carboxymethyl chitosan/sodium alginate/$Ca(OH)_2$ (PCSCPs) powders through two steps[49].

口敷料不仅具备强大的黏附性，而且能迅速沉积在出血伤口上，吸收大量血液，有效浓缩凝血因子。更值得一提的是，它能在短短4 s内原位形成耐压的物理屏障，即黏附水凝胶，同时聚集红细胞和血小板，进一步增强止血效果。在实验中，PEI/PAA/QCS粉末在大鼠的肝、心、股高压动脉、尾静脉等多种出血伤口上均展现出出色的止血性能，平均止血时间仅为10 s左右，且10 min后无再出血现象。此外，该粉末在猪脾、肝等供血丰富的不可压缩器官大出血中也表现出了良好的止血作用。Cheng等[49]精心设计了一种名为多孔羧甲基壳聚糖/海藻酸钠/氢氧化钙 (PCSCPs) 粉末的生物材料，这种粉末展现出卓越的适应性，并通过一种简便且环保的方法实现对不规则出血的即时控制。如图5(b) 所示，通过一锅法化学交联羧甲基壳聚糖(CMC)与海藻酸钠 (SA)，随后引入氢氧化钙 ($Ca(OH)_2$) 进行离子交联，成功制备了PCSCPs粉末。这种水凝胶粉末凭借其亲水性羧甲基和多孔微纳米结构，展现出>1600%的高吸水率。与医用纱布和市售壳聚糖止血粉相比，PCSCPs粉末在啮齿动物出血模型中有效缩短了止血时间和减少了出血量，减少幅度高达约50%。此外，小鼠皮下植入模型的研究结果进一步证实，PCSCPs粉末具有可忽略的炎症反应和潜在的组织修复能力。Zhang等[50]研制了一种新型胶黏粉末 (GAP)，该粉末由壳聚糖微球 (CM)、四臂聚乙二醇胺 (Tetra-PEG-NH_2) 和四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺琥珀酸酯 (Tetra-PEG-SS) 组成。当GAP应用于伤口部位时，其独特的大孔CM结构能迅速吸收界面液体，同时，水合后的GAP会转变为水凝胶，通过Tetra-PEG-SS与CM/Tetra-PEG-NH_2之间的交联，实现与湿组织的稳定和牢固黏附。通过详尽的体外和体内研究，GAP展现出了显著的性能优势。它不仅拥有强大的组织黏附性和高爆裂压力，还表现出卓越的凝血能力和生物相容性。更值得一提的是，GAP具备按需去除的特性，这在临床上极具实用性。与CM、商业纤维蛋白胶和云南白药 (YB) 相比，GAP在大鼠肝、脾和股动脉损伤模型中的止血效果显著提升，为治疗致命性不可压缩性出血提供了新的可能。此外，GAP还成功阻止了猪内脏器官的严重出血，进一步证明了其广泛的适用性和强大的止血能力。

4 止血水凝胶的多功能特性

当组织遭受损伤时，恢复过程至关重要。在完成止血以防止进一步失血后，还需应对可能影响伤口愈合过程的一系列挑战。对此，人体会自然启动一系列精细而复杂的愈合机制。然而不容忽视的是，这一愈合过程往往伴随着细菌感染的风险。在严重的情况下，细菌感染不仅可能延缓伤口愈合，还可能引发溃疡和进一步的炎症反应，对患者的健康构成严重威胁。因此，开发一种具备抗菌、抗炎以及促伤口愈合等多功能特性的止血水凝胶，对于加速伤口愈合、降低感染风险具有极其重要的意义。

4.1 止血水凝胶的抗菌性

Liang等[51]巧妙地运用了三价铁离子 (Fe^{3+})、原儿茶醛 (PA) 和季铵化壳聚糖 (QCS) 之间的双动态键交联机制，成功设计了一系列具有显著黏附性、抗菌及自修复功能的水凝胶。这些水凝胶通过pH敏感的配位键 (邻苯二酚-Fe) 和动态席夫碱键的可逆断裂与重整，展现出了卓越的自主修复能力和按需溶解或移除的便捷性。在大鼠尾部截肢和肝出血模型中，该水凝胶展现出了优异的止血性能。同时，QCS的引入赋予了水凝胶强大的抗菌能力。进一步的体内评估显示，这种智能水凝胶在皮肤切口模型和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染的全层皮肤伤口模型中，均实现了高效的伤口闭合和护理效果，充分证明了其在处理各类皮肤伤口方面的巨大潜力。Jiang[52]等设计了一种聚乙烯醇 (PVA) 杂化水凝胶，并将Cu_xO锚定海泡石加入水凝胶中。结果表明，海泡石的加入大大提高了PVA杂化水凝胶的韧性、自愈性和黏附性。Cu_xO纳米粒子赋予了水凝胶对金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 和大肠杆菌 (*E. coli*) 优异的抗菌性能。体外和体内的大鼠实验表明，水凝胶在快速止血和伤口愈合中具有优异的效果。

4.2 止血水凝胶的抗炎性

Shi等[53]开发了一种基于负载枸杞多糖 (LBP) 功能化超薄蒙脱石 (MMT) 纳米片 (L-MMT-NSs) 的止血水凝胶，旨在实现有效止血和伤口愈合。将L-MMT-NSs融入聚乙烯醇 (PVA) 中，得到的P-L-MMT水凝胶不仅呈现出良好的溶胀性能、细胞相容性、血液相容性，

还具备显著的抗炎活性。小鼠肝脏出血模型的体内研究表明，P-L-MMT水凝胶具有卓越的止血效果。同时，LBP的抗炎作用有效减少了炎症导致的组织损伤，从而缩短了伤口愈合时间。这种止血与抗炎协同作用的多功能P-L-MMT水凝胶，在生物医学领域展现出了广阔的应用前景。Zhu等[54]采用双交联策略，制备了一种具有快速止血和有效抗炎能力的低溶胀黏性水凝胶。该水凝胶是由甲基丙烯酸明胶 (GelMA)、纳米黏土和单宁酸 (TA) 组成的双交联水凝胶 (GNT)。TA赋予了GNT水凝胶良好的抗炎特性和黏附强度。体外和体内实验结果表明，GNT水凝胶具有强大的止血性能和良好的抗炎作用。

4.3 止血水凝胶的促伤口愈合功能

Xu等[55]展示了一种由壳聚糖 (CS)、银 (Ag) 和单宁酸 (TA) 组成的多功能CS/Ag/TA冷冻凝胶，用于急性出血的阻断和伤口的愈合。CS/Ag/TA冷冻凝胶不仅具有优异的稳定性和压缩性，还对金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 和大肠杆菌 (*E. coli*) 显示出强大的抗菌能力。由于TA分子的存在，CS/Ag/TA冷冻凝胶能有效清除95%以上的自由基，展现出高效的抗氧化性能。同时，CS的多孔结构和正电荷特性赋予了该冷冻凝胶卓越的止血能力，止血时间<20 s。此外，其良好的生物相容性和促细胞增殖功能，显著促进了皮肤切口模型中的伤口修复。这些结果表明，CS/Ag/TA冷冻凝胶在止血和伤口愈合领域具有广泛的临床应用前景。Li等[56]合成了一种新型的多功能微凝胶组装粉 (MAP)，它由氧化右旋糖酐/甲基丙烯酸明胶 (ODex/GelMA) 微凝胶粉和长链烷基季铵盐壳聚糖 (LQCS) 交联剂粉组成。MAP在急性止血、抗菌和伤口愈合方面展现出了巨大的潜力。当MAP应用于出血伤口时，多孔的ODex/GelMA微凝胶粉能迅速吸收血液中的大量液体，而LQCS则可诱导红细胞和微凝胶进行原位共组装。这种独特的机制赋予了MAP止血粉和止血水凝胶的双重优势，其优异的止血性能不仅源于其高液体摄取率引起的凝血因子和红细胞的聚集，还源于其在血液中组装后的高力学强度和在潮湿环境中良好的组织黏附强度。MAP凭借其成本低廉、易合成和使用、对不规则形状和不可压缩性出血伤口的卓越止血效果、抗菌和伤口愈合效果好以及出色的细胞相容性等优点，成为一种极具应用前景的止血材料和伤口敷料。

5 结 论

水凝胶止血材料在生物医学领域展现出了广阔的应用前景，本文深入探讨了不同种类止血水凝胶的制备方法及其特性。这些水凝胶包括水凝胶贴片、可注射水凝胶、凝胶止血海绵以及凝胶止血粉，它们均具备出色的止血性能。值得一提的是，部分止血水凝胶还兼具抗菌、抗炎以及促伤口愈合等多重功效，为伤口管理提供了全新的解决方案。然而，尽管止血水凝胶拥有诸多优点，但其在实际应用中仍面临一些挑战。例如，水凝胶贴片在应对不规则形状、不可按压的创伤时，其黏附性可能受限；可注射水凝胶在临床应用中具有与组织力学性能不匹配、结构脆弱以及黏度高等问题；凝胶止血海绵虽能吸收大量血液，有效聚集红细胞以促进凝血，但其去除困难，可能导致毒性风险；凝胶止血粉虽携带方便，应用场景广泛，但其在快速有效止血方面仍面临重大挑战。因此，对于止血水凝胶材料的设计和开发，还需重点关注其生物相容性、无过敏性和无毒性。此外，这些材料在使用后应进行安全移除或降解，以避免引发不必要的并发症。在材料降解过程中，产生的降解产物不应引起炎症反应或阻塞体内血管，以免对患者造成二次伤害。在出血控制困难的复杂或高风险手术中，止血水凝胶的应用尤为关键。如何在手术中实现快速有效的出血控制，仍是一个亟待解决的重要问题。随着材料科学和生物技术的飞速发展，我们有理由相信，未来的止血水凝胶将在生物医学领域发挥更加核心的作用。这些先进材料的应用有望扩展到更多不同的疾病和解剖区域，满足不同患者的个性化需求，为人类的健康事业做出更大的贡献。

参考文献

1 Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and

coagulopathy following trauma [J]. *Critical Care*, **2023**, 27(1): 80.

2 Mirbagheri M S, Akhavan-Mahdavi S, Hasan A, et al. Chitosan-based electrospun nanofibers for diabetic foot ulcer management; recent advances [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2023**, 313: 120512.

3 Chan L W, Wang X, Wei H, et al. A synthetic fibrin cross-linking polymer for modulating clot properties and inducing hemostasis [J]. *Science Translational Medicine*, **2015**, 7(277): 277ra29.

4 Yuan H B, Chen L, Hong F F. A biodegradable antibacterial nanocomposite based on oxidized bacterial nanocellulose for rapid hemostasis and wound healing [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2019**, 12(3): 3382-3392.

5 Gao Y S, Sarode A, Kokoroskos N, et al. A polymer-based systemic hemostatic agent [J]. *Science Advances*, **2020**, 6(31): eaba0588.

6 Behrens A M, Sikorski M J, Kofinas P. Hemostatic strategies for traumatic and surgical bleeding [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2014**, 102(11): 4182-4194.

7 Cheng H H, Xiong J, Xie Z N, et al. Thrombin-loaded poly(butylene succinate)-based electrospun membranes for rapid hemostatic application [J]. *Macromolecular Materials and Engineering*, **2018**, 303(2): 1700395.

8 Hsu B B, Conway W, Tschabrunn C M, et al. Clotting mimicry from robust hemostatic bandages based on self-assembling peptides [J]. *ACS Nano*, **2015**, 9(9): 9394-9406.

9 Norahan M H, Pedroza-González S C, Sánchez-Salazar M G, et al. Structural and biological engineering of 3D hydrogels for wound healing [J]. *Bioactive Materials*, **2023**, 24: 197-235.

10 Zhang L W, Liu M, Zhang Y J, et al. Recent progress of highly adhesive hydrogels as wound dressings [J]. *Biomacromolecules*, **2020**, 21(10): 3966-3983.

11 Li D W, Chen J, Wang X, et al. Recent advances on synthetic and polysaccharide adhesives for biological hemostatic applications [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **2020**, 8: 926.

12 Xia L X, Wang S, Jiang Z W, et al. Hemostatic performance of chitosan-based hydrogel and its study on biodistribution and biodegradability in rats [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2021**, 264: 117965.

13 Freedman B R, Uzun O, Luna N M M, et al. Degradable and removable tough adhesive hydrogels [J]. *Advanced Materials*, **2021**, 33(17): 2008553.

14 Hosseinzadeh B, Ahmadi M. Degradable hydrogels: Design mechanisms and versatile applications [J]. *Materials Today Sustainability*, **2023**: 100468.

15 Bai Q, Teng L, Zhang X L, et al. Multifunctional single-component polypeptide hydrogels: The gelation mechanism, superior biocompatibility, high performance hemostasis, and scarless wound healing [J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2022**, 11(6): 2101809.

16 Cao H K, Xiang D, Zhou X, et al. High-strength, antibacterial, antioxidant, hemostatic, and biocompatible chitin/PEGDE-tannic acid hydrogels for wound healing [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2023**, 307: 120609.

17 Chen D Y, Zhou X Y, Chang L M, et al. Hemostatic self-healing hydrogel with excellent biocompatibility composed of polyphosphate-conjugated functional PNIPAM-bearing acylhydrazide [J]. *Biomacromolecules*, **2021**, 22(5): 2272-2283.

18 Zhu Z R, Zhang K W, Xian Y W, et al. A choline phosphoryl-conjugated chitosan/oxidized dextran injectable self-healing hydrogel for improved hemostatic efficacy [J]. *Biomacromolecules*, **2022**, 24(2): 690-703.

19 Ye H J, Xian Y W, Li S R, et al. In situ forming injectable γ-poly(glutamic acid)/PEG adhesive hydrogels for hemorrhage control [J]. *Biomaterials Science*, **2022**, 10(15): 4218-4227.

20 Yin X J, Ren J L, Lan W, et al. Microfluidics-assisted optimization of highly adhesive haemostatic hydrogel coating for arterial puncture [J]. *Bioactive Materials*, **2022**, 12: 133-142.

21 Zhu Y Y, Liu H, Qin S M,et al. Antibacterial sericin cryogels promote hemostasis by facilitating the activation of coagulation pathway and platelets [J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2022**, 11(11): 2102717.

22 Liu C K, Liu C, Shi Z, et al. A peptide-engineered alginate aerogel with synergistic blood-absorbing and platelet-binding capabilities to rapidly stop bleeding [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2023**, 321: 121254.

23 Shi M Y, Jiang L J, Yu C J, et al. A robust polyacrylic acid/chitosan cryogel for rapid hemostasis [J]. *Science China Technological Sciences*, **2022**, 65(5): 1029-1042.

24 Zhang L W, Zhang Y J, Ma F S, et al. A low-swelling and toughened adhesive hydrogel with anti-microbial and

hemostatic capacities for wound healing [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2022**, 10(6): 915-926.

25 Hong Y, Zhou F F, Hua Y J, et al. A strongly adhesive hemostatic hydrogel for the repair of arterial and heart bleeds [J]. *Nature Communications*, **2019**, 10(1): 2060.

26 Xia X F, Xu X Y, Wang B, et al. Adhesive hemostatic hydrogel with ultrafast gelation arrests acute upper gastrointestinal hemorrhage in pigs [J]. *Advanced Functional Materials*, **2022**, 32(16): 2109332.

27 Broos K, Feys H B, Meyer S F D, et al. Platelets at work in primary hemostasis [J]. *Blood Reviews*, **2011**, 25(4): 155-167.

28 Fabio L D. Hemostatic polymers: The concept, state of the art and perspectives [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2014**, 2(23): 3567-3577.

29 Jiang S B, Liu S Y, Lau S, et al. Hemostatic biomaterials to halt non-compressible hemorrhage [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2022**, 10(37): 7239-7259.

30 Brass L F, Diamond S L. Transport physics and biorheology in the setting of hemostasis and thrombosis [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **2016**, 14(5): 906-917.

31 Bernardi f, Mariani G. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis [J]. *Haematologica*, **2021**, 106(2): 351.

32 Guo B L, Dong R N, Liang Y P, et al. Haemostatic materials for wound healing applications [J]. *Nature Reviews Chemistry*, **2021**, 5(11): 773-791.

33 Song R J, Wang X Y, Johnson M, et al. Enhanced strength for double network hydrogel adhesive through cohesion-adhesion balance [J]. *Advanced Functional Materials*, **2024**: 2313322.

34 Ouyang Q Q, Hou T T, Li C P, et al. Construction of a composite sponge containing tilapia peptides and chitosan with improved hemostatic performance [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2019**, 139: 719-729.

35 Sun X J, Li J, Shao K, et al. A composite sponge based on alkylated chitosan and diatom-biosilica for rapid hemostasis [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2021**, 182: 2097-2107.

36 Hou C S, Chang Y F, Yao X. Supramolecular adhesive materials with antimicrobial activity for emerging biomedical applications [J]. *Pharmaceutics*, **2022**, 14(8): 1616.

37 Yuk H, Varela C E, Nabzdyk C S, et al. Dry double-sided tape for adhesion of wet tissues and devices [J]. *Nature*, **2019**, 575(7781): 169-174.

38 Zheng Y T, Shariati K, Ghovvati M, et al. Hemostatic patch with ultra-strengthened mechanical properties for efficient adhesion to wet surfaces [J]. *Biomaterials*, **2023**, 301: 122240.

39 Liu H, Li Z H, Che S T, et al. A smart hydrogel patch with high transparency, adhesiveness and hemostasis for all-round treatment and glucose monitoring of diabetic foot ulcers [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2022**, 10 (30): 5804-5817.

40 Sun L F, Zhou J Y, Lai J Y, et al. Novel natural polymer-based hydrogel patches with janus asymmetric-adhesion for emergency hemostasis and wound healing [J]. *Advanced Functional Materials*, **2024**: 2401030.

41 Shi J Y, Wang D N, Wang H C, et al. An injectable hemostatic PEG-based hydrogel with on-demand dissolution features for emergency care [J]. *Acta Biomaterialia*, **2022**, 145: 106-121.

42 Kamedani M, Okawa M, Madhavikutty A S, et al. Injectable extracellular matrix-inspired hemostatic hydrogel composed of hyaluronan and gelatin with shear-thinning and self-healing [J]. *Biomacromolecules*, **2024**, 25(3): 1790-1799.

43 Li M, Shi X L, Yang B, et al. Single-component hyaluronic acid hydrogel adhesive based on phenylboronic ester bonds for hemostasis and wound closure [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2022**, 296: 119953.

44 Pavliuk B, Chubka M, Hroshovyi T, et al. Characteristics of structured medical hemostatic sponges as a medical devices for stop bleeding and for close the wound [J]. *Polski Merkuriusz Lekarski*, **2020**, 48: 422-426.

45 Fan X L, Li Y J, Li N, et al. Rapid hemostatic chitosan/cellulose composite sponge by alkali/urea method for massive haemorrhage [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2020**, 164: 2769-2778.

46 Yang X, Liu W, Xi G H, et al. Fabricating antimicrobial peptide-immobilized starch sponges for hemorrhage control and antibacterial treatment [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2019**, 222: 115012.

47 Liu J Y, Li Y, Hu Y, et al. Hemostatic porous sponges of cross-linked hyaluronic acid/cationized dextran by one

self-foaming process [J]. *Materials Science and Engineering: C*, **2018**, 83: 160-168.
48 Peng X, Xu X, Deng Y R, et al. Ultrafast self-gelling and wet adhesive powder for acute hemostasis and wound healing [J]. *Advanced Functional Materials*, **2021**, 31(33): 2102583.
49 Cheng H T, Shi W B, Feng L, et al. Facile and green approach towards biomass-derived hydrogel powders with hierarchical micro-nanostructures for ultrafast hemostasis [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2021**, 9(33): 6678-6690.
50 Zhang K W, Xian Y W, Li M, et al. Gelable and adhesive powder for lethal non-compressible hemorrhage control [J]. *Advanced Functional Materials*, **2023**, 33(46): 2305222.
51 Liang Y Q, Li Z L, Huang Y, et al. Dual-dynamic-bond cross-linked antibacterial adhesive hydrogel sealants with on-demand removability for post-wound-closure and infected wound healing [J]. *ACS Nano*, **2021**, 15(4): 7078-7093.
52 Jiang Y Z, Wang L, Qi W D, et al. Antibacterial and self-healing sepiolite-based hybrid hydrogel for hemostasis and wound healing [J]. *Biomaterials Advances*, **2024**, 159: 213838.
53 Shi S, Lan X, Feng J X, et al. Hydrogel loading 2D montmorillonite exfoliated by anti-inflammatory Lycium barbarum L. polysaccharides for advanced wound dressing [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2022**, 209: 50-58.
54 Zhu J J, Li Y H, Xie W J, et al. Low-swelling adhesive hydrogel with rapid hemostasis and potent anti-inflammatory capability for full-thickness oral mucosal defect repair [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2022**, 14(48): 53575-53592.
55 Xu G, Xu N, Ren T J, et al. Multifunctional chitosan/silver/tannic acid cryogels for hemostasis and wound healing [J]. *International journal of biological macromolecules*, **2022**, 208: 760-771.
56 Li B R, Li H F, Chen H J, et al. Microgel assembly powder improves acute hemostasis, antibacterial, and wound healing *via* in situ co-assembly of erythrocyte and microgel [J]. *Advanced Functional Materials*, **2023**, 33(36): 2302793.

Review

Research Progress in Multifunctional Hemostatic Hydrogels

CAI Ming-lun, LI Xiao-hui*, GAO Hui*

(*School of Material Science and Engineering, Tianjin Key Laboratory of Hollow Fiber Membrane Materials and Membrane Process, State Key Laboratory of Separation Membranes and Membrane Processes, Tiangong University, Tianjin 300387, China*)

Abstract Severe blood loss after trauma is a major cause of preventable death. With the continuous advancement of medical technology, modern hemostatic methods have become more advanced and diversified. Hemostatic hydrogels, as a new type of polymeric hemostatic material, can effectively control bleeding. Compared to traditional compression hemostasis methods and hemostatic materials such as medical gauze and bandages, the core characteristic of hemostatic hydrogels lies in their high adhesion, which can rapidly absorb blood and tightly seal wounds, thereby achieving rapid hemostasis and creating favorable conditions for tissue repair. Hemostatic hydrogels also exhibit good biocompatibility, making them highly valuable in the biomedical field. This article first introduces the hemostatic mechanism of hemostatic hydrogels, then elaborates on their classification, preparation methods, and further summarizes the progress of its multifunctional properties. Finally, it puts forward some problems and challenges faced by hemostatic hydrogels and looks forward to their future development directions.

Keywords Hemostatic hydrogels, Hemostatic mechanism, Preparation methods, Multifunctional properties

* **Corresponding author:** LI Xiao-hui, E-mail: lixiaohui@tiangong.edu.cn; GAO Hui, E-mail: huigao@tiangong.edu.cn.